

## Qué se debe saber en esclerosis múltiple: 16 preguntas prácticas

### What one needs to know in multiple sclerosis: 16 practical questions

Jaime Toro G., MD, FAAN, FACP (1-4), Jorge Patiño, MD (1,3,4), Saúl Reyes, MD (4), Juan Sebastián Rivera, MD (3,4), Jorge Ríos MD, (3,4), Daniel Noriega, MD (1,3,4)

#### RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es la más frecuente de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Se trata de una patología compleja, con mecanismos fisiopatológicos aún no elucidados completamente y una presentación clínica variada. Es una entidad crónica, de alto costo para el sistema de salud, y usualmente se asocia a una importante discapacidad en los pacientes afectados. No existe una cura para la EM, sin embargo, se cuenta con más de 13 terapias modificadoras de la enfermedad que actúan en distintas dianas terapéuticas, enlentecen la progresión y mejoran el pronóstico. El objetivo de este escrito es presentar una actualización de EM, a través de 16 preguntas y temas controversiales. Estos 16 puntos responden a dudas puntuales y actuales, son presentados, analizados y, en los casos en los que la evidencia lo permite, se plantean recomendaciones. Las preguntas abordadas incluyen temas como diagnóstico, tratamiento, uso de nuevas tecnologías y manejo de los efectos adversos. Este escrito está destinado a neurólogos, médicos generales, residentes de neurología y cualquier profesional interesado en las enfermedades desmielinizantes.

PALABRAS CLAVE: dieta; esclerosis múltiple; terapia; vacunación (DeCS).

#### SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) is the most common demyelinating disorder of the central nervous system. It is a complex disease, with a pathogenesis not fully understood and multiple clinical presentations. MS is a chronic disease, represents a great cost to healthcare systems and is often associated with a high burden of disability in patients. Despite the absence of a cure, there are at least 13 disease-modifying therapies that act on different targets of the pathogenic process. The main purpose of this review is to solve 16 controversial and current topics in MS. These 16 topics are analysed, and when there is enough evidence, we issue recommendations. The topics include diagnosis, treatment, use of new technologies in MS, and medication side effects. This paper is meant for neurologists, neurology residents, general physicians and any other healthcare personnel interested in demyelinating diseases.

KEY WORDS: diet; multiple sclerosis; therapy; vaccination (MeSH).

#### INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) cuya fisiopatología está determinada por factores genéticos y ambientales (1-4). En Bogotá, la prevalencia se ha estimado en 4,4/100.000 habitantes (5). A pesar de que se han logrado avances importantes en su diagnóstico y manejo,

algunos aspectos continúan siendo controversiales y requieren de un análisis cuidadoso de la evidencia, para no impactar de forma negativa la salud de los pacientes y la sostenibilidad de los sistemas de salud. En esta revisión de la literatura, se abordan algunos de los interrogantes más importantes en EM y se expone la evidencia que existe para responderlos.

(1) Departamento de Neurología, Hospital Universitario - Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá.

(2) Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

(3) Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia.

(4) Grupo de Investigación en Esclerosis Múltiple y Otros Trastornos Neurológicos, Fundación Santa Fe de Bogotá



### 3. ¿LOS INTERFERONES ESTÁN EN DESUSO?

Los interferones se usan en pacientes con enfermedad en estadio temprano o en síndrome clínico aislado y reportan disminución o retraso de la aparición de una EM definitiva en al menos un año (26-28). Su efectividad a largo plazo está demostrada, al igual que su seguridad (29). Por su coeficiente de beneficio-riesgo son ampliamente usados en el mercado y existen TME con peores perfiles de seguridad y una eficacia similar (30). Las tasas de no adherencia al tratamiento oscilan entre 15 y 40%, lo cual limita su eficiencia (28,31), sin embargo, las versiones pegiladas del medicamento permiten una mejor adherencia (30). Por lo tanto, la respuesta es no, estos medicamentos no están en desuso y siguen siendo relevantes.

### 4. ¿LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS SON INFERIORES A LOS INNOVADORES (ORIGINALES)?

En el 2016 existían 13 TME aprobadas para EM, pero el precio de los medicamentos sigue incrementando con el tiempo (32,33). En Colombia, 91,5% del gasto anual en salud para pacientes con EM está dirigido a TME y 58% de los pacientes tienen tratamiento (34,35). Los genéricos deben demostrar equivalencia farmacéutica (entre 80-125%) y bioequivalencia, por lo que se requieren menos estudios si se compara con el innovador (36). El acetato de glatiramer genérico ha mostrado resultados significativos en cuanto a eficacia y seguridad comparado con el Copaxone (33,36,37). El desarrollo de medicamentos biosimilares, a diferencia de los genéricos, requiere una mayor evidencia por lo que su producción es más lenta (32). La información con respecto a medicamentos genéricos en Latinoamérica es limitada, no obstante los ensayos realizados en otros países han sido satisfactorios para su aprobación. La inclusión de medicamentos genéricos en el mercado puede ayudar a regular el precio de los innovadores (35). Al igual que con todos los medicamentos —innovadores o genéricos—, la farmacovigilancia estricta es necesaria para detectar y reportar de forma temprana eventos y efectos adversos.

### 5. ¿ES SUPERIOR LA RM DE 3T A LA DE 1,5T EN EL DIAGNÓSTICO DE EM?

El desarrollo de la RM de 3T ha aumentado la precisión, velocidad y calidad de las imágenes. Su utilidad en la EM es controversial. Un estudio comparó la RM de 1,5T con la de 3T en la detección de atrofia cerebral en pacientes con EM. Se encontró que el volumen de atrofia cerebral de un mismo paciente era 35% mayor en la visualización con un resonador de 3T, y que la de 3T identificó una lesión inflamatoria perivenular con una sensibilidad de 90% y especificidad de 87% (38,39). Sin embargo, un estudio publicado en 2018 en

la revista *Neurology* por Hagens y colaboradores encontró que a pesar de que la RM de 3T detectó 15% más de lesiones comparado con la RM de 1,5T, esto no llevó a un aumento en el diagnóstico de EM (40). A pesar de que la RM de 3T tiene mayor sensibilidad en la detección de lesiones, no hay evidencia suficiente de que mejore el diagnóstico de EM en comparación con la RM de 1,5T.

### 6. ¿QUÉ UTILIDAD TIENE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (TCO) EN EM?

La TCO es una técnica que permite la obtención de imágenes de alta resolución de la retina y otras estructuras oculares (41). En el contexto de la EM, la TCO evalúa el nervio óptico y cuantifica el grosor de la capa peripapilar de fibras nerviosas de la retina (CFNR), que se ve reducido (42,43). Se ha encontrado una correlación inversa entre el grosor de la CFNR y discapacidad neurológica medida por la escala EDSS (44). Así mismo, los pacientes que presentaban una mayor progresión de la enfermedad, tenían una capa más delgada de CFNR que los que permanecían neurológicamente estables (45). La TCO ha surgido como una técnica de alta resolución de bajo costo, bien tolerada y con alta reproducibilidad, usada como predictor de daño visual y neurodegeneración en pacientes con EM, aunque no existe evidencia de su utilidad como un marcador de respuesta terapéutica (46-48). Igualmente, es de utilidad en la diferenciación entre la neuromielitis óptica y la esclerosis múltiple (49).

### 7. ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DEL NEUROFILAMENTO (NF) EN EM?

Los NF representan el andamio proteico del citoesqueleto neuronal y determinan el calibre y la funcionalidad de los axones. La medición de la cadena liviana de neurofilamento (Nfl) refleja el daño neuroaxonal en la EM. Los niveles de Nfl en LCR y suero pueden ser medidos con una prueba de Elisa de cuarta generación, electroquimioluminiscencia o la prueba SIMOA (*single molecule array*) (50). Niveles elevados de Nfl se han correlacionado con la aparición de nuevas lesiones en RM, recaídas clínicas, discapacidad neurológica, respuesta a tratamiento y daño tisular en SNC (51), en tanto que puntajes altos en escala EDSS y progresión de la enfermedad se han correlacionado con niveles elevados de Nfl en LCR (52). El uso de una TME adecuada genera disminución en los niveles de Nfl en LCR (52). Los niveles de cadena pesada de NF (NFP) se encuentran elevados en pacientes con EM variante RR, pero son llamativamente más altos en pacientes con formas progresivas de la enfermedad (53). Por esta razón, surgió la hipótesis de que los NFP reflejan la lesión axonal temprana causada por mecanismos inflamatorios, mientras que los NFP representan el daño

neuronal crónico (53,54). Aunque los Nfl son útiles para medir la progresión de la enfermedad y la efectividad del tratamiento, su cuantificación no es una prueba de rutina en los pacientes con EM, ya que se debe realizar frecuentemente y esto aumentaría los costos para el sistema de salud (55,56).

**8. ¿CÓMO SE MONITOREA AL PACIENTE ANTES DE INICIAR Y DURANTE EL TRATAMIENTO DE UNA EM?**

El uso de las TME puede generar diferentes efectos sobre el organismo, por lo que se deben realizar exámenes paraclínicos antes y durante el tratamiento para monitorizarlo (tabla 1).

**9. ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DE LINFOPENIA Y LESIÓN HEPÁTICA Y CÓMO SE MANEJAN?**

La mayoría de las TME se asocian a linfopenia y lesión hepática con distinta severidad y frecuencia (57). Aunque usualmente estos efectos son leves, es necesario que el neurólogo conozca su frecuencia, sepa cómo abordarlos y cuándo se requiere discontinuar el medicamento. La linfopenia está especialmente descrita en los pacientes tratados

con fingolimod, teriflunomida, alemtuzumab y dimetil fumarato, y se presenta entre 20 y 30 % de los pacientes que usan este último medicamento (58,59). Según los resultados de laboratorio en los exámenes de seguimiento, existe indicación de repetir los exámenes si el conteo linfocitario es inferior a 500 linfocitos x10<sup>3</sup>/mL. Si el nivel de linfocitos no aumenta en seis meses se puede considerar discontinuar el tratamiento (58). Si la linfopenia está por debajo de 200 linfocitos x10<sup>3</sup>/mL se debe interrumpir de inmediato el medicamento (57).

El daño hepático ocurre en todas las TME, pero su frecuencia es mayor en el dimetil fumarato, y se asocia con elevaciones de las transaminasas y bilirrubina sérica (60). Si la elevación es de 5 veces los valores normales, se repiten los niveles. Un aumento de 20 veces requiere discontinuarlos (57).

**10. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA Y CUÁL ES EL CURSO QUE SE DEBE SEGUIR?**

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad viral, mediada por reactivación del virus

**Tabla 1. Paraclínicos necesarios antes y durante el uso de las TME.**

Medicamentos	Monitoreo	
	Antes de iniciar	Durante el tratamiento
Interferón	CH y PFH	CH y PFH cada 3 a 6 meses
Acetato de glatiramer	Ninguno	
Dimetil fumarato	UA, CH, PFH, PFR RMC reciente	CH, PFH cada 6 meses RMC cada año.
Teriflunomida	CH y PFH. Prueba de embarazo Tamizaje de TBC	CH cada 3 a 6 meses. PFH mensuales por 6 meses, después cada 6 meses.
Fingolimod	CH y PFH. PA y EKG, Anticuerpos anti-VVZ, Examen oftalmológico y dermatológico RMC reciente	CH y PFH cada 6 meses Examen oftalmológico y dermatológico a los 3 meses
Natalizumab	UA, CH, PFH, PFR, Anticuerpos anti-JCV, RMC reciente	UA, CH, PFH, PFR cada 6 meses Anticuerpos anti-JCV y RMC cada 6 meses
Alemtuzumab	UA, CH, PFH, PFR, FT, Anticuerpos anti-VVZ, Tamizaje HPV, TBC y hepatitis virales RMC reciente	UA, PFR, PFH y FT cada 6 meses CH mensual
Ocrelizumab	CH, tamizaje hepatitis B	CH, PFH, RMC

CH: cuadro hemático; PFH: pruebas de función hepática; PFR: pruebas de función renal; FT: función tiroidea; VVZ: varicela-zóster virus; RMC: resonancia magnética cerebral; TBC: tuberculosis; JCV: virus de John Cunningham; PA: presión arterial; EKG: electrocardiograma; UA: Uroanálisis; HPV: virus del papiloma humano.

Fuente: adaptado de Thompson, 2018; Wingerchuk, 2014; Cross, 2014; Rae-Grant, 2018 (106-109).

JC en un contexto de inmunosupresión severa (61,62). Las manifestaciones clínicas son variadas, cualquier área cerebral puede estar comprometida. El pronóstico es malo. La muerte es un desenlace frecuente si no se interviene. Sin embargo, al no existir actualmente tratamiento específico ni profilaxis para la LMP, el manejo consiste en suspender el medicamento, esperar la reactivación del sistema inmune y considerar inicio de plasmaféresis (61,63).

Inicialmente, el diagnóstico se realizaba con biopsia cerebral; todavía es el estándar de oro (64). Sin embargo, actualmente se diagnostica mediante características clínicas, radiológicas y PCR del virus en LCR; se requiere que los tres parámetros sean positivos para un diagnóstico definitivo. El riesgo de LMP es mayor con natalizumab, intermedio con dimetil fumarato y fingolimod, y muy bajo con el resto de los medicamentos (63). El riesgo de LMP y tratamiento con natalizumab se estratifica teniendo en cuenta el uso de medicamentos inmunodepresores en el pasado, tiempo de administración del natalizumab y presencia de anticuerpos anti-JCV (tabla 2). La presencia de estos no es una contraindicación absoluta para iniciar el tratamiento (son positivos en 50% de la población mundial), sin embargo, se aconseja cuantificarlos mediante el índice anti-JCV (63,65).

### 11. ¿HAY QUE DAR SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D EN PACIENTES CON EM?

La vitamina D tiene funciones inmunomoduladoras y neuroprotectoras (tabla 3) (2,66). Se ha identificado que el alelo HLA-DRB1\*15:01 es regulado por la vitamina D (1,2,67).

La producción de vitamina D se da mediante exposición a los rayos UV y la dieta, pero los rayos UV aportan una mayor cantidad y la exposición durante 20 minutos produce cerca de 10000 UI de vitamina D (66). Se ha sugerido mantener niveles de vitamina D por encima de 50 nmol/L en pacientes con EM (68,69). Los ensayos que han evaluado la relación entre EM y vitamina D son el BENEFIT, el EPIC, el BEYOND, el STAYCIS, el *Southern Tasmanian MS Longitudinal Study*, el *Finnish Vitamin D Study*, el SOLAR, el CHOLINE, el VITADEM, el EVIDIMS, el PrevANZ, el D-Lay-MS y el VIDAMS (69). Para concluir, no hay evidencia significativa para recomendar la suplementación con vitamina D en pacientes con EM, aunque esta parece ser segura a las dosis y con los esquemas de suplementación usados habitualmente (70,71).

### 12. ¿SE PUEDE SUSPENDER EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR?

El perfil de seguridad de algunas TME como el interferón beta y el acetato de glatiramer es favorable a largo plazo. Sin embargo, las TME más recientes como natalizumab, fingolimod y alemtuzumab predisponen a un alto riesgo de LMP o autoinmunidad secundaria, principales razones por las que se suspenden (72). La actividad inflamatoria de la EM disminuye con el tiempo, por lo que en pacientes con EM-RR podría considerarse la suspensión de las TME si la enfermedad se ha estabilizado (72,73). No obstante, la suspensión de las TME en forma prematura se asocia con un riesgo de retorno a la actividad inflamatoria previa de la enfermedad (74-76). Es necesario aclarar que la enfermedad

**Tabla 2. Riesgo de LMP al tener en cuenta duración del tratamiento con natalizumab, índice de anticuerpos anti-JCV y uso previo de medicamentos inmunosupresores.**

Duración del tratamiento (en meses)	Pacientes sin uso previo de inmunosupresores, riesgo por 1000 pacientes			Pacientes con uso previo de inmunosupresores, riesgo por 1000 pacientes
	Índice ≤ 0,9	Índice > 0,9 y ≤ 1,5	Índice > 1,5	
1-12	0,01	0,1	0,2	0,4
13-24	0,06	0,3	1,0	0,5
25-36	0,2	0,8	2,8	3,9
37-48	0,4	2,1	7,1	8,8
49-60	0,5	2,4	8,2	8,8
61-71	0,6	3,0	10,2	5,6

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; JCV: John-Cunningham virus.

Fuente: adaptado de (65).

**Tabla 3. Funciones de la vitamina D en el sistema nervioso**

Sistema nervioso	Función
	• Desarrollo y función cerebral
	• Modera la desmielinización y potencia la remielinización
	• Detiene la apoptosis de oligodendrocitos
	• Estimula la diferenciación de precursores de oligodendrocitos a células maduras

**Tabla 4. Vacunas en EM**

Manejo de vacunas en EM	
Vacunas contraindicadas	Vacunas sin contraindicación
Tuberculosis	Hepatitis B
Polio	Influenza
Sarampión	Rabia
Rubéola	Neumococo
Virus de la Varicela-Zóster	Meningococo
Fiebre amarilla	Virus del papiloma humano
Paperas	Difteria y tétano

Fuente: adaptado de (98,99).

no desaparece con el tiempo, ni es potencialmente curable, por lo que debe haber seguimiento clínico y radiológico en todo caso (58,72). Ser mayor de 45 años, la ausencia de actividad clínica por cuatro años o más durante el tratamiento y la ausencia de lesiones activas en RM predicen ausencia de recaídas luego de suspender el interferón beta o acetato de glatiramer (72). Solo 10% de los pacientes vuelven a utilizar el medicamento y en casi todos los casos es por elección personal (73).

### 13. ¿SE DEBE MANTENER EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN PACIENTES CON EM-SP?

En pacientes con EM-SP confirmada es posible suspender la TME, aunque se recomienda esperar al menos cinco años desde el diagnóstico (72,75). Medicamentos como la azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, interferones, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab y metotrexate no reducen la progresión de la EM-SP e incluso pueden ser deletéreos para el paciente (77-81). La mitoxantrona ha demostrado resultados positivos, sin embargo, se usa poco

por su alta toxicidad y pobre perfil de seguridad (77,78,82). Se ha evaluado el uso de la cladribina, dirucotida y la molécula MIS416 para disminuir la progresión en pacientes con EM-SP, sin éxito (77,78,82). El mastinib y el siponimod han mostrado resultados en estudios clínicos de fases iniciales, pero la evidencia actual es insuficiente para recomendarlos (75,77,78,83). Todo lo anterior indica que no hay suficiente evidencia para mantener el tratamiento en EM-SP, especialmente al tener en cuenta los costos de los medicamentos y el equilibrio de riesgo-beneficio.

### 14. ¿CUÁNTO ES EL PERIODO IDEAL DE WASHOUT AL CAMBIAR DE TME EN EM?

El natalizumab es un medicamento efectivo para EM, pero causa inmunosupresión y aumenta el riesgo de desarrollar LMP. La mayoría de los pacientes que cambian el natalizumab lo hacen por miedo a desarrollar LMP, por lo que es importante conocer el protocolo de washout del medicamento (84). El concepto de *washout* o lavado sugiere que el paciente se beneficia de un periodo sin TME tras suspender el medicamento actual, para dar tiempo a que este se elimine y no haya efectos adversos combinados. Este concepto es particularmente importante en el caso de la suspensión del natalizumab. El periodo de lavado que cuenta con mejor evidencia es de ocho semanas antes de iniciar otro tratamiento (85,86). No se debe esperar más de ocho semanas para iniciar un nuevo tratamiento, pues se asocia a un aumento del riesgo de recaídas (85,87). En general, las demás TME no necesitan un periodo de *washout*, a menos que sea una situación especial (88).

### 15. ¿ESTÁN RECOMENDADAS LAS DIETAS LIBRES DE GLUTEN?

El gluten es una proteína que se encuentra en el trigo, importante en la fisiopatología de la enfermedad celíaca (EC), una enfermedad autoinmune (89). Existe la creencia de que, al ser la EM una enfermedad con componente autoinmune, el gluten desempeña un factor etiológico, lo que hace frecuentes las dietas libres de gluten en pacientes con EM (90). Igualmente, hay un solapamiento genético, se han descrito 12 loci compartidos entre EM y EC, pero al menos cinco de estos tienen efectos opuestos (91). A pesar de que existe evidencia conflictiva respecto a la asociación entre EM y EC, no hay evidencia de aumento de la prevalencia de la sensibilidad al gluten en pacientes con EM (92,93). En la actualidad no existen experimentos aleatorizados que evalúen la asociación entre consumo de gluten y EM, por lo que no se pueden recomendar las dietas libres de gluten como intervenciones para mejorar el pronóstico o disminuir el riesgo (89,92).

## 16. ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LAS VACUNAS EN EM?

Los pacientes en tratamiento con ocrelizumab o alemtuzumab tienen riesgo de infección por el virus de hepatitis B (VHB), por lo que se deben medir anticuerpos y vacunar si es necesario. En cuanto al uso de otras TME, no hay evidencia de que aumenten el riesgo de infección por VHB (63,94-96). En cuanto al VVZ, debe evaluarse en pacientes con fingolimod (97). Es importante medir anticuerpos contra VVZ antes de iniciar este medicamento y vacunar según esté indicado (98,99). No hay evidencia de aumento de recaídas luego de la vacuna contra influenza (100-104). Así mismo, se deben aplicar las vacunas necesarias dependiendo de la

edad, sexo y factores de riesgo, antes de iniciar tratamiento. Se deben evitar las vacunas vivas atenuadas, ya que pueden exacerbar la EM y causar infecciones (63,105). Si se requiere aplicar una de estas vacunas (tabla 2), debe realizarse cuatro semanas antes de iniciar una TME (63).

## Conflicto de interés

Jaime Toro es editor asociado del *New England Journal of Medicine* *Journal Watch Neurology* y es miembro del comité editorial de la revista *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Saúl Reyes, Daniel Noriega, Juan S. Rivera, Jorge Ríos y Jorge Patiño no tienen conflictos que declarar.

## REFERENCIAS

1. Correale J, Farez MF, Gaitán MI. Environmental factors influencing multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(2):205521731771504.
2. O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: A review with a focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):11718-52.
3. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263-73.
4. Toro J, Cárdenas S, Fernando Martínez C, Urrutia J, Díaz C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American countries. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(2):80-9.
5. Toro J, Sarmiento OL, Díaz Del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007;28(1):33-8.
6. Freedman MS, Rush CA. Severe, highly active, or aggressive multiple sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22(3):761-84.
7. Kaunzner U, Kumar G, Askin G, Gauthier S, Nealon S, Vartanian T, et al. A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1907-12.
8. Rush CA, Maclean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: Proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(7):379-89.
9. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1192-8.
10. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: A 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1344-50.
11. Weiner HL. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;223(1):1-11.
12. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
13. Freedman MS. Multiple sclerosis: Does aggressive MS warrant aggressive treatment? *Nat Rev Neurol*. 2014;10(7):368-70.
14. Rush CA, Atkins HL, Freedman MS. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;a029082.
15. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2017;88(22):2115-22.
16. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):68-76.
17. Foley FW, Zemon V, Campagnolo D, Marrie RA, Cutter G, Tyry T, et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire: Re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler J*. 2013;19(9):1197-203.
18. Schairer LC, Foley FW, Zemon V, Tyry T, Campagnolo D, Marrie RA, et al. The impact of sexual dysfunction on health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014;20(5):610-6.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
20. Correale J, Ysraelit MC, Fiol MP. Benign multiple sclerosis: Does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(5):601-9.
21. Fabis-Pedrini MJ, James I, Seewann A, Yau WY, van de Bovenkamp AA, Sanders FRK, et al. Natural history of benign multiple sclerosis: Clinical and HLA correlates in a Western Australian cohort. *J Neurol Sci*. 2018;388:12-8.
22. Sartori A, Abdoli M, Freedman MS. Can we predict benign multiple sclerosis? Results of a 20-year long-term follow-up study. *J Neurol*. 2017;264(6):1068-75.
23. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: A new definition of this entity is needed. *Mult Scler J*. 2012;18(2):210-8.
24. Hawkins SA, McDonnell G V. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(2):148-52.

25. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*. 2007;68(7):496-500.
26. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2017;17(6):530-6.
27. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, De Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update. *Brain Sci*. 2017;7(7):1-27.
28. Deleu D, Mesraoua B, El Khider H, Canibano B, Melikyan G, Al Hail H, et al. Optimization and stratification of multiple sclerosis treatment in fast developing economic countries: a perspective from Qatar. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(3):439-58.
29. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP, Hemmer B, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*. 2016;87(10):978-87.
30. Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2017;7(6):1-8.
31. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis : a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9).
32. Hartung DM, Bourdette DN, Ahmed SM, Whitham RH. The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry: Too big to fail? *Neurology*. 2015;84(21):2185-92.
33. Annovazzi P, Bertolotto A, Brescia Morra V, Gasperini C, Montanari E, Navarra P, et al. A comprehensive review on Copemy®. *Neurol Ther*. 2017;6(2):161-73.
34. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Value Health*. 2011;14(5 SUPPL.):S48-50.
35. Skromne-Eisenberg E, Ordoñez-Boschetti L, Treviño-Frenk I. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(3):205521731772336.
36. Hua LH, Cohen JA. Considerations in the development of generic disease therapies for multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(4):369-76.
37. Selmaj K, Barkhof F, Belova AN, Wolf C, van den Tweel ER, Oberyé JJ, et al. Switching from branded to generic glatiramer acetate: 15-month GATE trial extension results. *Mult Scler J*. 2017;23(14):1909-17.
38. Lysandropoulos AP, Absil J, Metens T, Mavroudakis N, Guisset F, Van Vlierberghe E, et al. Quantifying brain volumes for multiple sclerosis patients follow-up in clinical practice - comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Brain Behav*. 2016;6(2):1-8.
39. George IC, Sati P, Absinta M, Cortese ICM, Sweeney EM, Shea CD, et al. Clinical 3-tesla FLAIR MRI improves diagnostic accuracy in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(12):1578-86.
40. Hagens MHJ, Burggraaf J, Kilsdonk ID, de Vos ML, Cawley N, Sbardella E, et al. Three-Tesla MRI does not improve the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;91(3):e249-57.
41. Lamirel C, Newman NJ, Bioussé V. Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2010;166(12):978-86.
42. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(22):2085-92.
43. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis - the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942-55.
44. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*. 2007;68(18):1488-94.
45. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2008;14(7):906-12.
46. Lambe J, Murphy OC, Saidha S. Can Optical coherence tomography be used to guide treatment decisions in adult or pediatric multiple sclerosis? *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(4):9.
47. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):797-812.
48. Alonso R, Gonzalez-Moron D, Garcea O. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: A review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:77-82.
49. Outteryck O, Majed B, Defoort-Dhellemmes S, Vermersch P, Zéphir H. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(14):1781-93.
50. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(10):1655-61.
51. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141(8):2382-91.
52. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, Dalen I, Lode K, Farbu E. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;24(10):1301-7.
53. Dubuisson N, Puentes F, Giovannoni G, Gnanapavan S. Science is 1% inspiration and 99% biomarkers. *Mult Scler J*. 2017;1-111.
54. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(5):552-6.
55. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattlinger T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;4(10):577-89.
56. Sellebjerg F, Royen L, Soelberg Sørensen P, Oturai AB, Jensen PEH. Prognostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light chain and chitinase-3-like-1 in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;135245851879430.
57. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brew BJ, Butzkueven H, Heard R, et al. A new era in the treatment of multiple sclerosis. *Med J Aust*. 2015;203(3):139-41.
58. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ*. 2016;3518.
59. Longbrake EE, Naismith RT, Parks BJ, Wu GF, Cross AH. Dimethyl fumarate-associated lymphopenia : Risk factors and clinical significance. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015;1. pii: 2055217315596994.
60. Muñoz MA, Kulick CG, Kortepeter CM, Levin RL, Avigan MI. Liver injury associated with dimethyl fumarate in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2017;23(14):1947-9.
61. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Current treatment

- options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(6):255-73.
62. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Korolnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria. *Neurology*. 2013;80:1430-8.
  63. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):1-8.
  64. Blessing MM, Raghunathan A, Erickson LA. Progressive Multifocal leukoencephalopathy. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(1):123-5.
  65. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):925-33.
  66. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: A comprehensive review. *Neurol Ther*. 2018;7(1):59-85.
  67. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35-45.
  68. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis : from risk factors to prevention - an update. *Semin Neurol*. 2016;36(2):103-14.
  69. Shoemaker TJ, Mowry EM. A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy. *Mult Scler*. 2018;24(1):6-11.
  70. Rolf L, Muris AH, Bol Y, Damoiseaux J, Smolders J, Hupperts R. Vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. *J Neurol Sci*. 2017;378:30-5.
  71. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan G V, Robak EW, Whamond L, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
  72. Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler J*. 2017;23(9):1241-8.
  73. Hua LH, Fan TH, Conway D, Thompson N, Kinzy TG. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler J*. 2018;1-10.
  74. Kister I, Spelman T, Alroughani R, Lechner-Scott J, Duquette P, Grand'Maison F, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: A propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1133-7.
  75. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545-55.
  76. Tobin WO, Weinshenker BG. Stopping immunomodulatory medications in MS: Frequency, reasons and consequences. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):437-43.
  77. De Angelis F, Plantone D, Chataway J. Pharmacotherapy in secondary progressive multiple sclerosis: an overview. *CNS Drugs*. 2018;32(6):499-26.
  78. Ciotti JR, Cross AH. Disease-modifying treatment in progressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(5):12.
  79. Gajofatto A. Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: The evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3153-7.
  80. Tur C, Montalban X. Progressive MS trials: Lessons learned. *Mult Scler*. 2017;23(12):1583-92.
  81. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):405-15.
  82. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019;68(1):25-38.
  83. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-73.
  84. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Sèze J, Vukusic S, Brassat D, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: A French prospective study. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):436-41.
  85. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(22):1858-65.
  86. Giovannoni G, Marta M, Davis A, Turner B, Gnanapavan S, Schmierer K. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol*. 2016;16(5):389-93.
  87. Leurs CE, van Kempen Z LE, Dekker I, Balk LJ, Wattjes MP, Rispens T, et al. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler J*. 2018;24(11):1453-60.
  88. Coyle PK. Switching therapies in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2013;27(4):239-47.
  89. Von Geldern G, Mowry EM. The influence of nutritional factors on the prognosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(12):678-89.
  90. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G. The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutr Neurosci*. 2018;21(6):377-90.
  91. Lundin KEA, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease - Genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):507-15.
  92. Mische LJ, Mowry EM. The evidence for dietary interventions and nutritional supplements as treatment options in multiple sclerosis: a review. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(4):8.
  93. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):318-30.
  94. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;341(1-2):22-7.
  95. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, Izquierdo G, Selmaj K, Curovic-Perisic V, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(9):872-9.
  96. Bar-or A, Freedman MS, Bauer D, Jodl S, Truffinet P, Benamor M, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(6):552-8.
  97. Rotstein DL, Bharatha A, Selchen D. Severe aseptic temporal lobe encephalitis on fingolimod. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;23:4-6.

98. Williamson EML, Chahin S, Berger JR. Vaccines in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):1-8.
99. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2017;264(6):1035-50.
100. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344(5):319-26.
101. McNicholas N, Chataway J. Relapse risk in patients with multiple sclerosis after H1N1 vaccination, with or without seasonal influenza vaccination. *J Neurol.* 2011;258(8):1545-7.
102. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1998;159(1):51-3.
103. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2011;258(7):1197-206.
104. Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology.* 1997;48(2):312-4.
105. Von Hehn C, Howard J, Liu S, Meka V, Pultz J, Mehta D, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2017;5(1):e409. f